

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
20. Dezember 2001 (20.12.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 01/96366 A2**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **C07K 5/06**,  
A61K 38/04, C07C 257/00

23, D-07743 Jena (DE). **KÜNZEL, Sebastian** [DE/DE];  
St.-Jacob-Str. 6, D-07743 Jena (DE). **SCHWEINITZ,**  
**Andrea** [DE/DE]; Gustav-Fischer-Str. 15, D-07745 Jena  
(DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/06814

(22) Internationales Anmeldedatum:  
15. Juni 2001 (15.06.2001)

(74) **Anwalt: BÖSL, Raphael**; Bardehle, Pagenberg, Dost, Al-  
tenburg, Geissler, Isenbruck, Galileiplatz 1, 81679 München  
(DE).

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(81) **Bestimmungsstaaten (national):** AU, BR, CA, CR, JP,  
NO, NZ, US, ZA.

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
100 29 015.9 15. Juni 2000 (15.06.2000) DE

(84) **Bestimmungsstaaten (regional):** europäisches Patent (AT,  
BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC,  
NL, PT, SE, TR).

(71) **Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von  
US): CURACYTE AG** [DE/DE]; Gollierstr. 70, 80339  
München (DE).

**Veröffentlicht:**  
— *ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu  
veröffentlichen nach Erhalt des Berichts*

(72) **Erfinder; und**

(75) **Erfinder/Anmelder (nur für US): STÜRZEBECHER,**  
**Jörg** [DE/DE]; Hubertusstrasse 38, D-99094 Erfurt (DE).  
**STEINMETZER, Torsten** [DE/DE]; Ricarda-Huch-Weg

*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen  
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on  
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe  
der PCT-Gazette verwiesen.*



**A2**  
**WO 01/96366**

(54) **Title:** INHIBITORS FOR THE BLOOD-CLOTTING FACTOR XA

(54) **Bezeichnung:** HEMMSTOFFE FÜR DEN GERINNUNGSFAKTOR XA

(57) **Abstract:** The invention relates to derivatives of amidino-benzylamine, especially derivatives of 4-amidino-benzylamine, with two bonded amino acids. These derivatives represent a novel group of highly active and very selective F Xa-inhibitors for treating cardiovascular diseases and thrombotic events.

(57) **Zusammenfassung:** Die Erfindung betrifft Derivate des Amidino-Benzylamins, insbesondere solche des 4-Amidino-benzylamins, mit zwei gebundenen Aminosäuren, die eine neue Gruppe von hochaktiven und sehr selektiven F Xa-Hemmstoffen zur Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen und thrombotischer Ereignisse darstellen.

## Hemmstoffe für den Gerinnungsfaktor Xa

Die Erfindung betrifft neue Hemmstoffe für den Gerinnungsfaktor Xa zur Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen und zur Verhinderung thromboembolischer Ereignisse.

Die gegenwärtig klinisch eingesetzten Antikoagulantien vom Heparin-Typ bzw. die Vitamin-K-Antagonisten werden nicht allen Anforderungen an ein „ideales“ Antithrombotikum gerecht. Deshalb wird mit kleinmolekularen Hemmstoffen der Gerinnungsenzyme, speziell von Thrombin und Faktor Xa (F Xa), nach Alternativen gesucht. Ein besonderer Vorteil von F Xa-Hemmstoffen im Vergleich zu Thrombin-Hemmstoffen könnte die geringere Blutungsneigung sein, die sich bei verschiedenen Tierversuchen gezeigt hat. So wurde bei antithrombotisch effektiven Dosen die Blutungszeit nur minimal beeinflusst (J.M. Herbert et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 276, 1030-1038, 1996; K. Sato et al., Br. J. Pharmacol. 123, 92-96, 1998).

Die ersten nichtpeptidischen Verbindungen mit hoher Affinität für F Xa waren symmetrische Bis-benzamidine ( $K_i = 13 \text{ nM}$  für die wirksamste Verbindung BABCH) (J. Stürzebecher et al., Thromb. Res. 54, 245-252, 1998). Auch das Naphthamidin-Derivat DX-9065a besitzt zwei basische Gruppen und hemmt F Xa selektiv mit einem  $K_i = 24 \text{ nM}$  (T. Hara et al., Thromb. Haemost. 71, 314-319, 1994). Der mit DX-9065a strukturell verwandte Inhibitor YM-60828 (K. Sato et al. Eur. J. Pharmacol. 339, 141-146, 1997) ist noch wirksamer ( $K_i = 1.3 \text{ nM}$ ). Inzwischen wurde eine ganze Reihe weiterer bis-basischer Verbindungen beschrieben, bei denen z. B. zwei Benzamidin-Reste über einen Oxazolin-Ring ( $K_i = 18 \text{ nM}$ ) (M.L. Quan et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 7, 2813-2818, 1997) bzw. eine

- 2 -

Carboxymethylalkyl-Kette ( $K_i = 34$  nM) verknüpft sind (T.P. Maduskuie et al., J. Med. Chem. 41, 53-62, 1998). Nachteil der bis-basischen Verbindungen ist insbesondere die geringe Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe.

Auch Hemmstoffen für F Xa, die nur eine basische Gruppe enthalten, wurden  
5 beschrieben. N-substituierte Amidino-phenoxy-pyridine ( $K_i = 0,11$  nM für BX-807834) wurden auf der Basis von BABCH entwickelt (R. Mohan et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 8, 1877-1882, 1998; G.B. Phillips et al. J. Med. Chem. 41, 3557-3562, 1998). Amide des N $\alpha$ -Adamantylloxycarbonyl-3-amidinophenylalanins ( $K_i = 74$  nM für die wirksamste Verbindung) sind selektive  
10 Hemmstoffe des F Xa (S. Sperl et al., Biol. Chem. 381, 321-329, 2000), während N $\alpha$ -arylsulfonyl-aminoacylierte Ester des 3-Amidinophenylalanins eine geringe Hemmwirkung ( $K_i = 840$  nM für TAPAM) besitzen (J. Stürzebecher et al., Thromb. Res. 54, 245-252, 1998). Die WO 96/10022 offenbart Hemmstoffe, die überhaupt keine starke Ladung mehr besitzen ( $K_i = 3,0$  nM für die wirksamste  
15 Verbindung).

Bisher wurden nur wenige Peptide als Hemmstoffe für F Xa beschrieben, die sich von der Substrat-Sequenz Ile-Glu-Gly-Arg ableiten. Die von Kettner und Shaw (Thromb. Res. 22, 645-652, 1981) beschriebenen Chlormethylketone hemmen F Xa irreversibel und sind nicht für in vivo-Anwendungen geeignet. Dagegen sind  
20 die Peptide SEL 2489 ( $K_i = 25$  nM) und SEL 2711 ( $K_i = 3$  nM) außerordentlich wirksam (J. A. Ostrem et al., Biochemistry 37, 1053-1059, 1998). Auch einige Peptidyl-Arginin-Aldehyde wurden beschrieben, die neben Argininal in P1-Position ein D-Arginin bzw. eine unnatürliche basische Aminosäure in P3 besitzen (Z. H. Jonathan, Bioorg. Med. Lett. 9, 3459-3464, 1999.) Dagegen sind bisher  
25 keine Peptidyl-Agmatin-Derivate als Hemmstoffe für F Xa bekannt, obwohl dieser Inhibitor-Typ bei der Weiterentwicklung von Thrombin-Inhibitoren zu erheblichen Fortschritten geführt hat. Dabei waren die Erfolge bei Verbindungen des D-Phe-Pro-Arg-Typs mit C-terminalem Agmatin und davon abgeleiteten Derivaten besonders bemerkenswert. Es wurden picomolare  $K_i$ -Werte für die Thrombin-  
30 Hemmung erreicht und die orale Bioverfügbarkeit verbessert (T.J. Tucker et al., J.

- 3 -

Med. Chem. 40, 1565-1569 und 3687-3693, 1997). Dabei wurde allerdings keine Hemmung des F Xa beobachtet. So hemmt Melagatran, welches C-terminal einen 4-Amidino-benzylamin-Rest besitzt und sehr unspezifisch ist, F Xa mit einem  $K_i = 2,8 \mu\text{M}$ . Dagegen werden Trypsin ( $K_i = 4,0 \text{ nM}$ ) und Thrombin ( $K_i = 2,0 \text{ nM}$ )  
5 mehr als drei Größenordnungen stärker gehemmt (D. Gustafsson et al., Blood Coagul. Fibrinolysis 7, 69-79, 1996).

Der Erfindung liegt die Aufgabe zu Grunde, einen auch für therapeutische Anwendungen geeigneten Wirkstoff anzugeben, der den Gerinnungsfaktor Xa mit  
10 hoher Aktivität und Spezifität hemmt und der mit möglichst geringem Syntheseaufwand herstellbar ist.

Überraschend wurde gefunden, dass acyliertes Amidino-benzylamin gemäß der im Patentanspruch 1 angeführten allgemeinen Formel I, insbesondere Verbindungen des 4-Amidino-benzylamins, bei denen X,  $R_1$ ,  $R_2$  und  $R_3$  natürliche und/oder  
15 unnatürliche Aminosäuren ergeben, Faktor Xa sehr wirksam und selektiv inaktivieren und die Gerinnung von menschlichem Blutplasma effektiv hemmen. Einen besonders aktiven Hemmstoff von Faktor Xa bildet dabei Amidino-benzylamin, wenn die Amidinogruppe in 4-Position steht, als Aminosäuren Glycin und D-Serin-tert.-butylether gebunden sind und wenn die Verbindung eine N-terminale Schutzgruppe  $R_4$  aus einem Aryl- bzw. Aralkyl-sulfonyl-Rest aufweist.  
20

Neben Faktor Xa wurden durch die Glycin-Derivate andere Enzyme deutlich weniger gehemmt, so dass die erfindungsgemäßen Derivate des Amidino-benzylamins eine neue Gruppe von hochaktiven und sehr selektiven F Xa-Hemmstoffen darstellen. Im Gegensatz dazu hemmen Verbindungen, die als  $R_1$   
25 kein H tragen (z. B. Alanin-Derivate) Faktor Xa nicht mehr selektiv, sondern sind auch starke Hemmstoffe von Trypsin, Thrombin und Plasmin.

Die Verbindungen liegen in der Regel als Salze mit Mineralsäuren, bevorzugt als Hydrochloride, vor oder als Salze mit geeigneten organischen Säuren.

- 4 -

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können in prinzipiell bekannter Weise, wie nachfolgend beschrieben, hergestellt werden:

Die Ausgangsverbindung 4-Cyanobenzylamin wird über Gabrielsynthese (G. Wagner und I. Wunderlich, Pharmazie 32, 76-77, 1977; B.C. Bookser und T.C. Bruice, J. Am. Chem. Soc. 113, 4208-4218, 1991) aus 4-Cyanobenzylbromid hergestellt. Aus dem so hergestellten 4-Cyanobenzylamin wird das Boc-geschützte Acetyloxamidino-benzylamin gewonnen. Die Ankopplung der weiteren Aminosäuren und der Schutzgruppe R<sub>4</sub> erfolgt mittels Standardkopplungsmethoden mit Boc als N-terminale Schutzgruppe. Die zweite Aminosäure kann auch direkt als N-aryl- bzw. N-aralkyl-sulfonyl-geschützte Aminosäure gekoppelt werden. Die Peptidanaloga werden sequentiell, beginnend vom Acetyloxamidino-benzylamin, aufgebaut. Die meisten Produkte kristallisierten gut und lassen sich damit einfach reinigen. Die Reinigung der Hemmstoffe erfolgt in der letzten Stufe über präparative, reversed-phase HPLC.

15

Die Erfindung soll nachstehend anhand von drei Ausführungsbeispielen näher erläutert werden:

Ausführungsbeispiel 1:

20 Synthese von Benzylsulfonyl-D-Ser(Bz)-Gly-4-Amidino-benzylamid x HCl

### 1.1 Boc-4-Cyano-benzylamid

20 g (0,151 mol) 4-Cyano-benzylamin wurden in 300 ml H<sub>2</sub>O, 150 ml Dioxan und 150 ml 1 N NaOH gelöst. Unter Eiskühlung wurden 37,5 ml Di-tert.-butyldicarbonat zugetropft und eine Stunde bei 0 °C sowie weitere 24 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Das Dioxan wurde im i.V. entfernt und der wässrige Rückstand 3-mal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden 3-mal mit 5 %-iger KHSO<sub>4</sub>- und 3-mal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über

25

- 5 -

Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und i.V. eingeengt (weiße Kristalle). HPLC: Acetonitril/H<sub>2</sub>O, Elution bei 44,1 % Acetonitril; Ausbeute: 30,48 g (0,131 mol), 87 %.

### 1.2 Boc-4-Acetyloxamidino-benzylamid

- 5 Nach Judkins et al. (Synthetic Comm. 26, 4351-4367, 1996) wurden 30,48 g (0,131 mol) Boc-4-Cyano-benzylamid mit 13,65 g (0,197 mol) Hydroxylamin x HCl und 34 ml (0,197 mol) DIEA in 300 ml abs. Ethanol gelöst. Es wurde 2 Std. unter Rückfluss gekocht und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde der Ansatz i.V. eingeengt, der Rückstand in ca. 200 ml Essigsäure gelöst  
10 und mit 18,67 ml (0,197 mol) Essigsäureanhydrid versetzt. Nach 1 Std. wurde erneut eingeengt, in Essigester gelöst und bei 0 °C je 3-mal mit 5 %iger KHSO<sub>4</sub>- und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und Einengen i.V. fiel ein weißes Pulver an. HPLC: Acetonitril/H<sub>2</sub>O, Elution bei 32,0 % Acetonitril; Ausbeute: 31,3 g (0,102 mol) 78 %.

15

### 1.3 4-Acetyloxamidino-benzylamin x HCl

- 5 mmol Boc-4-Acetyloxamidino-benzylamid werden in 20 ml 1 N HCl in Eisessig gelöst und 45 min bei Raumtemperatur stehen gelassen. Dann wird i.V. weitgehend eingeengt, das Produkt mit trockenem Diethylether gefällt, abgefrittet,  
20 nochmals mit frischem Ether gewaschen und i.V. getrocknet. Auf Grund der quantitativen Umsetzung wurde das Produkt ohne weitere Reinigung für den nächsten Syntheseschritt eingesetzt.

### 1.4 Boc-Gly-4-Acetyloxamidino-benzylamid

- 25 Die Kopplung von Boc-Gly-OH (Orpegen, Heidelberg) an 4-Acetyloxamidino-benzylamin erfolgte nach Frérot et al. (Tetrahedron 47, 259 ff., 1991). Dazu wurden 2,064 g (9,3 mmol) 4-Acetyloxamidino-benzylamin x HCl und 1,629 g (9,3 mmol) Boc-Gly-OH in ca. 25 ml DMF gelöst. Bei 0 °C wurden dann 4,84 g (9,3 mmol) PyBOP und 3,878 ml (27,9 mmol) TEA zugegeben und der pH-Wert

- 6 -

mit TEA auf 9 eingestellt. Nach 1 Std. Rühren bei Raumtemperatur wurde i.V. eingeeengt, in Essigester aufgenommen und je 3-mal sauer, basisch und neutral gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Ausbeute: 3 g (8,2 mmol) 88 %.

5     1.5 Boc-Gly-4-Amidino-benzylamid x AcOH

3 g (8,2 mmol) Boc-Gly-4-Acetyloxamidino-benzylamid wurden in 200 ml 90 %iger Essigsäure gelöst. Anschließend wurden unter Argon 300 mg 10 % Palladium auf Aktivkohle zugesetzt. Argon wurde durch eine Wasserstoffatmosphäre ersetzt und der Ansatz unter kräftigem Rühren 24 Std. hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat i.V. eingeeengt. Ausbeute: 2,9 g (7,9 mmol) 96 %.

10

1.6 H-Gly-4-Amidino-benzylamid x 2 HCl

2,9 g (7,9 mmol) Boc-Gly-4-Amidino-benzylamid wurden in 100 ml 1 N HCl in Eisessig gelöst und 45 min bei Raumtemperatur stehen gelassen. Dann wurde i.V. weitgehend eingeeengt und mit trockenem Diethylether gefällt, danach abgefrittet und das Produkt nochmals mit frischem Ether gewaschen. Nach Trocknen des Produkts i.V. wurde es ohne weitere Aufreinigung für die Synthese nach Punkt 1.8 eingesetzt.

15

20     1.7 Benzylsulfonyl-D-Ser(Bz)-OH

229 mg (1,173 mmol) H-D-Ser(Bz)-OH und 408 µl (2,345 mmol) DIEA wurden in 50 ml 50 % Acetonitril gelöst. Dann wurden 335 mg (1,76 mmol) Benzylsulfonylchlorid zugegeben und 12 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde i.V. eingeeengt, mit Essigester aufgenommen und je 3-mal sauer und neutral gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat wurde i.V. eingeeengt. Ausbeute: 289 mg (0,827 mmol) 71 %.

25

1.8 Benzylsulfonyl-D-Ser(Bz)-Gly-4-Amidino-benzylamid x TFA

- 7 -

- 151 mg (0,433 mmol) Benzylsulfonyl-D-Ser(Bz)-OH und 121 mg (0,433 mmol) H-Gly-4-Amidino-benzylamid x 2 HCl wurden in wenig abs. DMF gelöst. Unter Eiskühlung wurden 225 mg (0,433 mmol) PyBOP und 230 µl (1,32 mmol) DIEA zugegeben. Nach 1 Std. Rühren bei Raumtemperatur wurde i.V. eingengt und
- 5 das Produkt über HPLC gereinigt (Acetonitril/H<sub>2</sub>O, 0,1 % Trifluoressigsäure, Elution bei 37,4 % Acetonitril). Ausbeute: 232 mg (0,356 mmol) 82 %.

Ausführungsbeispiel 2:

10 Hemmung von F Xa durch ausgewählte Verbindungen mit Y = Amidino

| R <sub>4</sub>     | Konfiguration R <sub>3</sub> | R <sub>3</sub>         | R <sub>2</sub> | X-R <sub>1</sub>                 | Position Amidino | K <sub>i</sub> , µM |
|--------------------|------------------------------|------------------------|----------------|----------------------------------|------------------|---------------------|
| H                  | L                            | CH <sub>2</sub> -OH    | H              | CH <sub>2</sub>                  | 4                | > 1000              |
| Boc                | L                            | CH <sub>2</sub> -OH    | H              | CH <sub>2</sub>                  | 4                | 110                 |
| H                  | D                            | CH <sub>2</sub> -OH    | H              | CH <sub>2</sub>                  | 4                | > 1000              |
| Ac                 | D                            | CH <sub>2</sub> -OH    | H              | CH <sub>2</sub>                  | 4                | > 1000              |
| Bz-SO <sub>2</sub> | D                            | CH <sub>2</sub> -OH    | H              | CH <sub>2</sub>                  | 4                | 3,0                 |
| Bz-SO <sub>2</sub> | D                            | CH <sub>2</sub> -O-Bz  | H              | CH <sub>2</sub>                  | 4                | 0,050               |
| Bz-SO <sub>2</sub> | D                            | CH <sub>2</sub> -O-tBu | H              | CH <sub>2</sub>                  | 4                | 0,030               |
| Bz-SO <sub>2</sub> | D                            | CH <sub>2</sub> -O-tBu | H              | CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> | 4                | 0,044               |
| H                  | D                            | CH <sub>2</sub> -O-    | H              | CH <sub>2</sub>                  | 3                | 140                 |



- 8 -

|                    |   |                           |   |                 |   |    |
|--------------------|---|---------------------------|---|-----------------|---|----|
|                    |   | Bz                        |   |                 |   |    |
| Boc                | D | CH <sub>2</sub> -O-<br>Bz | H | CH <sub>2</sub> | 3 | 93 |
| Bz-SO <sub>2</sub> | D | CH <sub>2</sub> -O-<br>Bz | H | CH <sub>2</sub> | 3 | 84 |

#### Bestimmung der Hemmwirkung

Zur Bestimmung der Hemmwirkung wurden 200 µl Tris-Puffer (0,05 M, 0,154 M NaCl, 5% Ethanol, pH 8,0; enthält den Inhibitor), 25 µl Substrat (Moc-D-Nle-Gly-Arg-pNA in H<sub>2</sub>O; Pentapharm Ltd., Basel, Schweiz) und 50 µl F Xa (vom Rind, Diagnostic Reagents Ltd, Thame, GB) bei 25 °C inkubiert. Nach 3 min wurde die Reaktion durch Zugabe von 25 µl Essigsäure (50%) unterbrochen und die Absorption bei 405 nm mittels Microplate Reader (MR 5000, Dynatech, Denkendorf, Deutschland) bestimmt. Die K<sub>i</sub>-Werte wurden nach Dixon (Biochem. J. 55, 170-171, 1953) durch lineare Regression mittels eines Computerprogramms ermittelt. Die K<sub>i</sub>-Werte sind das Mittel aus mindestens drei Bestimmungen.

15

20

## Ausführungsbeispiel 3:

Hemmung der Gerinnung von humanem Plasma durch Benzylsulfonyl-D-Ser(Bz)-Gly-4-Amidino-benzylamid

5

| Konzentration<br>$\mu\text{M}$ | Verlängerung<br>der Gerinnungszeit (%) |     |
|--------------------------------|--|-----|
|                                | aPTT                                   | PT  |
| 3,3                            | 385                                    | 386 |
| 1,7                            | 260                                    | 266 |
| 0,83                           | 185                                    | 198 |
| 0,42                           | 146                                    | 153 |
| 0,21                           | 122                                    | 127 |
| 0,1                            | 111                                    | 119 |

Bestimmung der Gerinnungshemmung

- 10 Zur Bestimmung der Prothrombin-Zeit (PT) wurden 100  $\mu\text{l}$  Thromboplastin (Dade, Unterschleißheim) und 100  $\mu\text{l}$  Inhibitor, gelöst in  $\text{CaCl}_2$  (0,05 M, 5 % Ethanol) bei 37 °C für 2 min inkubiert und die Gerinnung durch Zugabe von 100  $\mu\text{l}$  humanem Citrat-Plasma gestartet. Zur Bestimmung der aktivierten partiellen Thromboplastin-Zeit (aPTT) wurden 100  $\mu\text{l}$  humanes Citrat-Plasma mit 100  $\mu\text{l}$  aPTT-Reagenz (Roche Diagnostics, Mannheim) bei 37 °C für 3 min inkubiert und die
- 15 Gerinnung durch Zugabe von 100  $\mu\text{l}$  Inhibitor, gelöst in  $\text{CaCl}_2$  (0,05 M, 5 % Ethanol) gestartet. Die Gerinnungszeiten wurden mit dem Koagulometer Thrombotrack (Immuno, Heidelberg) bestimmt.

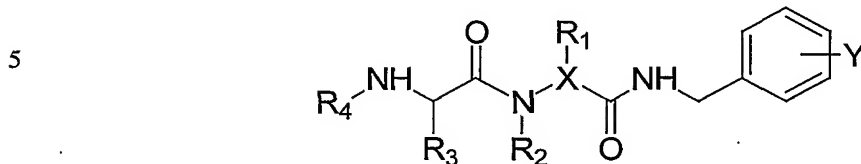
- 10 -

Verwendete Abkürzungen:

|    |       |  |
|----|-------|--|
|    | Ac    | Acetyl   |
|    | Boc   | tert.-Butyloxycarbonyl   |
|    | Bz    | Benzyl   |
| 5  | DIEA  | Diisopropylethylamin   |
|    | DMF   | N,N-Dimethylformamid   |
|    | i. V. | im Vakuum  |
|    | PyBOP | Benzotriazol-1-yl-N-oxy-tris(pyrrolidino)<br>phosphoniumhexafluorophosphat |
| 10 |       |  |
|    | TEA   | Triethylamin   |
|    | TFA   | Trifluoressigsäure   |
|    | THF   | Tetrahydrofuran  |
|    | tBu   | tert.-Butyl  |

# Patentansprüche

1. Hemmstoffe für den Gerinnungsfaktor Xa der allgemeinen Formel I:



in denen der Substituent Y in 3- oder 4-Position vorkommt und eine Amidino-Gruppe



darstellt, in welcher R<sub>5</sub> ein H, ein OH oder einen Carbonylrest -CO-R bzw. Oxy-carbonylrest -COO-R besitzt, wobei R ein verzweigtes oder unverzweigtes Alkyl mit 1-16 C-Atomen, ein substituierter oder unsubstituierter Aryl- oder Heteroarylrest oder ein substituierter oder unsubstituierter Aralkyl- oder Heteroaralkylrest sein kann,

X eine CH-Gruppe oder N ist,

R<sub>1</sub> als H bzw. als ein verzweigtes oder unverzweigtes Alkyl mit 1-8 C-Atomen oder als ein (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OH mit n = 1-5 ausgebildet ist,

20 R<sub>2</sub> ein H oder ein verzweigtes oder unverzweigtes Alkyl mit 1-8 C-Atomen ist,

R<sub>3</sub> ein verzweigtes oder unverzweigtes Alkyl mit 1-8 C-Atomen oder ein (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-R<sub>6</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-S-R<sub>6</sub> bzw. (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-R<sub>6</sub> mit n = 1-5 ist und R<sub>6</sub> ein verzweigtes oder unverzweigtes Alkyl mit 1-16 C-Atomen, einen substituierten oder unsubstituierten Aryl- oder Heteroarylrest bzw. einen substituierten oder unsubstituierten Aralkyl- oder Heteroaralkylrest darstellt, und

25 R<sub>4</sub> einen Sulfonylrest -SO<sub>2</sub>-R, einen Carbonylrest -CO-R, einen Oxycarbonylrest -COO-R oder ein H darstellt, wobei R ein verzweigtes oder unverzweigtes Alkyl

- 12 -

mit 1-16 C-Atomen, ein substituierter oder unsubstituierter Aryl- oder Heteroarylrest, ein substituierter oder unsubstituierter Aralkyl- oder Heteroaralkylrest, ein Adamantyl-, ein Campher- oder ein Cyclohexylmethylrest ist.

- 5     2. Hemmstoffe gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass im Amidinobenzylamid die Amidinogruppe in 4-Position steht und dass daran die Aminosäuren Gly und D-Ser(tBu) sowie als R<sub>4</sub> ein Aryl- oder ein Aralkylsulfonyl-Rest gebunden sind.
- 10    3. Verwendung der Hemmstoffe gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von oral, subkutan, intravenös bzw. transdermal verabreichbaren Arzneimitteln zur Verhinderung bzw. Behandlung thromboembolischer Erkrankungen.
- 15    4. Verwendung gemäß Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Hemmstoffe als Arzneimittel in Form von Tabletten, Dragées, Kapseln, Pellets, Suppositorien, Lösungen oder Pflaster etc. eingesetzt werden.
5. Verwendung der Hemmstoffe gemäß Anspruch 1 als diagnostisches Mittel, insbesondere bei thrombotischen Ereignissen.